

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИМЕНОЛЕПИДОЗА НА СОСТОЯНИЕ ГЕНОМА ХОЗЯИНА И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СЕМЕННИКАХ

Витебский государственный
медицинский университет

Показано, что лечение экспериментального гименолепидоза на личиночной и имагинальной стадиях празиквантелом в сочетании с индометацином и комплексом витаминов-антиоксидантов (А, Е, С и β-каротина) в терапевтических дозах является эффективным способом защиты генома соматических и генеративных клеток хозяина, которое характеризуется снижением количества клеток с микроядрами в костном мозге и семенниках до уровня интактного контроля, а также способствует полной дегельминтизации животных и нормализацией протекания свободно-радикальных процессов в гонадах хозяина.

Гименолепидоз – один из наиболее широко распространенных в мире гельминтозов человека. Инвазия карликовым цепнем сопровождается нарушением функций пищеварительной, нервной, сердечно-сосудистой систем, нарушением иммунного статуса и характеризуется, как правило, хроническим течением [9]. У больных с упорным течением гименолепидоза, а также у экспериментально зараженных животных, интенсивность перекисного окисления липидов эритроцитов выше, чем у здоровых, что связано с повышением уровня свободных радикалов в организме хозяина [7]. Чрезмерное усиление продукции последних вызывает развитие окислительного стресса, который сопровождается разнообразными цитогенетическими повреждениями [15]. Нами было установлено, что инвазия *Hymenolepis nana* var. *muris* вызывает цитогенетические нарушения в наследственном аппарате соматических и генеративных клеток хозяина, которые характеризуются ростом микроядродержащих, анеуплоидных клеток, клеток с хромосомными aberrациями в костном мозге и семенниках эксперимен-

тальных животных [2, 13]. Поэтому имеет большое значение разработка эффективных схем лечения не только специфической, но также патогенетической и антимуtagenной терапии с целью коррекции цитогенетических повреждений и нормализации уровней свободных радикалов.

В последнее время для лечения цестодозов, в том числе и гименолепидоза, успешно используется празиквантел, который воздействует не только на половозрелые, но и на личиночные стадии развития паразитов [4, 10]. Однако последние исследования показали, что празиквантел в терапевтических дозах вызывает рост гиперплоидных лимфоцитов, клеток с хромосомными aberrациями у человека и свиней, а также микроядродержащих клеток в эмбрионах сирийских хомячков [17]. L.A. Herrera et al. [16] при использовании геля-электрофореза единичных клеток (метод "ДНК-комет") было установлено, что празиквантел вызывает повреждение ДНК в культуре фибробластов V-79 китайских хомячков и лимфоцитах периферической крови человека.

В качестве нестероидного противовоспалительного агента и иммуномодулятора используется индометацин, который обладает некоторым антимуtagenным воздействием [19]. Известно, что витамины С, Е, А являются биокатализаторами, неспецифически повышают общую сопротивляемость организма к различным неблагоприятным условиям и обладают тесным синергическим антиоксидантным действием [11]. Допускается, что витамины А и С снижают интенсивность инвазии *H. nana* и замедляют развитие и созревание паразитов у белых мышей [1].

Цель исследования – разработать эффективный способ защиты генома хозяина при экспериментальном гименолепидозе на основе применения комбинированной (специфической, патогенетической, антимуtagenной) терапии. Критериями оценки были цитогенетические нарушения, а также протекание свободно-радикальных процессов в семенниках хозяина в зависимости от стадий инвазии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на 200 мышак-самцах линии СВА массой 18 - 20 г, которые были разделены на три группы: первая – контроли на препараты (К) в количестве 60 шт., вторая (Γ_1) и третья (Γ_2) по 70 животных, зараженных в дозе 20 инвазионных яиц *H. pampa var. muris* на 1 г массы тела [12].

Для терапии гименолепидоза были использованы следующие препараты: празиквантел (П) – однократно внутрижелудочно в дозе 25 мг/кг (Россия); индометацин (Ин) – трёхкратно внутрижелудочно в дозе 2.14 мг/кг ("Pharmachim", Болгария); витамины – А в дозе 1 мг/кг, Е – 80 мг/кг, С – 200 мг/кг и β -каротин – 3.6 мг/кг трёхкратно подкожно или внутримышечно (V). При внутрижелудочном введении все препараты разводились до требуемых концентраций в 2% крахмальном геле.

Первая группа состояла из шести подгрупп по 10 животных в каждой, которые были разделены в зависимости от вводимых препаратов и их комбинаций на: интактный контроль (КИ); контроль на комплекс витаминов (К+V); празиквантел (К+П); празиквантел с индометацином (К+П+Ин); празиквантел с комплексом витаминов (К+П+V); празиквантел с индометацином и комплексом витаминов (К+П+Ин+V). Животных умерщвляли путем декапитации на 4 день от начала введения препаратов.

Инвазированные животные второй группы (Γ_1) были разбиты на семь подгрупп по 10 мышей в каждой. Первая подгруппа – чистая инвазия (Γ_1 Ч) лечение не получала. Остальные подгруппы были пролечены на личиночной стадии инвазии с 3 по 5 дни от начала заражения празиквантелом (Γ_1 +П), комплексом витаминов (Γ_1 +V), празиквантелом с индометацином (Γ_1 +П+Ин), празиквантелом и комплексом витаминов (Γ_1 +П+V), индометацином с комплексом витаминов (Γ_1 +Ин+V), празиквантелом с индометацином и комплексом витаминов (Γ_1 +П+Ин+V). Всех животных забивали на 6 сутки инвазии.

Третья группа (Γ_2) инвазированных мышей получала лечение на имагинальной

стадии инвазии препаратами и их комбинациями с 11 по 13 дни от начала инвазии по схемам второй группы с умерщвлением на 14 сутки.

Для оценки цитогенетических изменений ставили микроядерные тесты в костном мозге [18] и семенниках [3]. У каждого животного исследовалось по 1000 полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ), 1000 нормохроматофильных эритроцитов (НХЭ), а также по 200 сперматогониев (СГ), 200 сперматоцитов (СЦ), 200 сперматид (СТ) и определялось количество этих клеток с микроядрами. Микроскопические исследования выполнены на микроскопе DMRB фирмы Leica при увеличении 1200х.

Для анализа протекания свободно-радикальных процессов у каждого животного учитывали изменения уровней малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), а также активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в гомогенатах семенников с применением стандартных спектрофотометрических методик [5, 6, 8, 14]. В группе Γ_2 у каждого животного учитывалось общее количество половозрелых паразитов *H. pampa var. muris* в тонком кишечнике после проведения терапии. Полученные результаты обрабатывались статистически на ПЭВМ с использованием программ Statgraphics 2.1 и Excel 2000. Во всех учитываемых показателях просчитывалась средняя арифметическая и ошибка средней арифметической ($M \pm m$). Достоверность выявляемых различий определяли по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У интактного контроля (КИ) среднее число микроядеросодержащих ПХЭ составило 0.8 ± 0.29 , НХЭ – 0.5 ± 0.22 , СГ – 0.5 ± 0.27 , СЦ – 0.2 ± 0.13 и СТ – 0.3 ± 0.21 (рис. 1, 2). Введение животным контрольных подгрупп всех препаратов и их комбинаций не приводило к достоверному росту числа клеток костного мозга и семенников с микроядрами по сравнению с данными интактного контроля. В семенниках у мышей подгруппы КИ концентрации продуктов перекисного окисления липидов

были для ДК – 184.49 ± 1.15 нМ/г липидов, МДА – 1483.73 ± 19.78 нМ/г белков, а активность каталазы составила 1.22 ± 0.04 мкМ/г ткани в 1 мин и СОД – 99.11 ± 0.49 Ед/г ткани в 1 мин. У мышей подгрупп К+П, К+П+Ин, К+П+V, К+П+Ин+V уровни ДК, активности СОД и каталазы не изменялись, концентрация МДА достоверно снижалась, а в подгруппе К+V активность СОД повышалась более чем на 60% по сравнению с данными подгруппы КИ.

У зараженных, не получавших лечения, животных (Γ_1 Ч) к 6 дню инвазии количество ПХЭ с микроядрами составило 2.9 ± 0.74 , СГ – 1.6 ± 0.26 и СЦ – 1.9 ± 0.23 , что достоверно было выше по сравнению с данными интактного контроля (рис. 1, 2). Число микроядродержащих НХЭ в среднем составило – 0.5 ± 0.3 , а СТ – 0.5 ± 0.3 , что не превышало показатели интактных животных во всех подгруппах второй группы (рис. 1, 2). В семенниках зараженных мышей подгруппы Γ_1 Ч концентрации ДК и МДА превышали контрольные (242.68 ± 2.48 нМ/г липидов и 2062.25 ± 13.25 нМ/г белков соответственно), а активности каталазы (0.77 ± 0.04 мкМ/г ткани 1 мин) и СОД (61.11 ± 1.96 Ед/г ткани 1 мин) были сниженными ($P < 0.01 - 0.04$).

У инвазированных мышей, получавших терапию празиквантелом с 3 по 5 дни от заражения (Γ_1 +П), количество микроядродержащих ПХЭ достоверно снижалось в 1.6 раза по отношению к данным Γ_1 Ч и достоверно превышало этот показатель у интактного контроля в 2.3 раза (рис. 1). В семенниках отмечалось понижение количества СГ и СЦ с микроядрами по сравнению с чистой инвазией ($P > 0.05$), но их уровни оставались высокими и достоверно превышали в 3 и 7 раза соответственно аналогичные показатели у незараженных животных (рис. 2). У мышей подгруппы Γ_1 +П в гомогенатах семенников было установлено повышение активности СОД до уровня интактного контроля, тогда как концентрация ДК, МДА и активность каталазы достоверно не отличались от данных подгруппы Γ_1 Ч.

При проведении терапии празиквантелом с индометацином (Γ_1 +П+Ин) от-

мечалось снижение числа микроядродержащих ПХЭ в 1.7 раза ($P < 0.01$) по сравнению с нелеченными животными, однако этот показатель достоверно превышал в 2.1 раза аналогичный интактного контроля (рис. 1). В семенниках число микроядродержащих СГ и СЦ достоверно в 2.8 и 6.5 раза соответственно превышало уровни подгруппы КИ (рис. 2). В подгруппе Γ_1 +П+Ин концентрации ДК и МДА не изменялись, активность каталазы повысилась на 28.6% по сравнению с данными Γ_1 Ч, а активность СОД не отличалась от уровня интактного контроля.

При лечении празиквантелом с витаминным комплексом (Γ_1 +П+V) наблюдалось достоверное снижение уровня ПХЭ с микроядрами в 1.8 раза по сравнению с нелеченными животными, однако их количество в 2 раза было выше ($P < 0.01$), чем у интактных мышей (рис. 1). В семенниках число СГ с микроядрами в 2.3 раза и СЦ – в 6 раз ($P < 0.01$) превысило показатели подгруппы КИ (рис. 2). Концентрации ДК и МДА в семенниках животных подгруппы Γ_1 +П+V не изменялись, активность каталазы повысилась на 41.6% по сравнению с данными Γ_1 Ч, а активность СОД не отличалась от уровня интактного контроля.

При введении инвазированным животным витаминного комплекса (Γ_1 +V) число микроядродержащих ПХЭ достоверно было в 1.9 раза ниже, чем у зараженных нелеченных животных и выше в 1.9 раза ($P < 0.01$) по сравнению с интактным контролем (рис. 1). Уровни СГ и СЦ с микроядрами достоверно в 2.5 и 6 раз соответственно превышали показатели животных подгруппы КИ (рис. 2). В семенниках животных подгруппы Γ_1 +V концентрации ДК, МДА не отличались от таковых в подгруппе Γ_1 , а активности обоих ферментов-антиоксидантов достигали уровней интактного контроля.

При терапии индометацином с витаминным комплексом (Γ_1 +Ин+V) уровень ПХЭ с микроядрами снизился в 2.1 раза ($P < 0.01$) по сравнению с зараженными не получавшими лечение, но достоверно в 1.8 раза превысил показатель интактного контроля (рис. 1). Число микроядродержащих СГ и СЦ было достоверно в 2.3 и 5.5

раза соответственно больше по сравнению с животными подгруппы КИ (рис. 2). В семенниках животных подгруппы Г₁+Ин+V концентрации ДК, МДА не отличались от таковых в подгруппе Г₁, а активности каталазы и СОД достигали уровней интактного контроля.

При проведении терапии гименолепидоза в группе Г₁ празиквантелом с индометацином и комплексом витаминов число ПХЭ с микроядрами достоверно не отличалось от данного показателя у интактных животных и в 3.6 раза ($P<0.01$) было ниже по сравнению с чистой инвазией (рис. 1). Количество СГ и СЦ с микроядрами у зараженных мышей, получавших весь комплекс препаратов, не отличались от данных интактного контроля ($P>0.05$) и были ниже в 8 и 9.5 раз соответственно ($P<0.01$) по сравнению с инвазированными и не пролеченными животными (рис. 2). В гомогенатах семенников у этих мышей концентрации ДК и МДА достоверно были ниже, а активности ферментов - антиоксидантов не отличались при сравнении с данными интактного контроля.

У зараженных животных группы Г₂, не получавших лечения, к 14 дню инвазии среднее количество ПХЭ с микроядрами составило 4.3 ± 0.4 , СЦ – 1.3 ± 0.3 , что достоверно было выше по сравнению с данными интактного контроля (рис. 3, 4). Число микроядродержащих НХЭ составило 1 ± 0.26 , СГ – 1.1 ± 0.21 , а СТ – 0.5 ± 0.22 , что не превышало показатели интактных животных во всех подгруппах третьей группы (рис. 3, 4). Количество половозрелых паразитов в тонком кишечнике в среднем составило 168.3 ± 49.98 экземпляров (рис. 5). В семенниках зараженных мышей концентрации ДК, МДА составили 397.78 ± 3.97 нМ/г липидов и 3396.99 ± 23.64 нМ/г белков соответственно, что превышало показатели интактного контроля, а активности каталазы 0.27 ± 0.03 мкМ/г и СОД 51.22 ± 2.14 Ед/г ткани 1 мин были сниженными ($P<0.01$).

У инвазированных мышей группы Г₂, получавших терапию празиквантелом с 11 по 13 дни от заражения, количество микроядродержащих ПХЭ снижалось в 1.5 раза ($P<0.01$) по отношению к данным чистой инвазии, однако достоверно пре-

вышало данный показатель у интактного контроля в 2.9 раза (рис. 3). В семенниках наблюдалось некоторое понижение количества СЦ с микроядрами, но их уровень оставался высоким и достоверно превышал аналогичные показатели незараженных животных в 5.5 раз (рис. 4). Число цестод в кишечнике уменьшилось и составило в среднем 1.8 ± 0.98 на животное (рис. 5). У мышей подгруппы Г₂+П в гомогенатах семенников установлено снижение ДК более чем на 37%, МДА на 39% и повышение активности каталазы в 2.3 раза по сравнению с данными подгруппы Г₂Ч. Однако все эти показатели достоверно отличались от данных интактного контроля.

При проведении терапии в группе Г₂ празиквантелом с индометацином или витаминным комплексом отмечалось достоверное снижение ПХЭ с микроядрами в среднем в 1.9 и 1.8 раза соответственно по отношению к Г₂Ч (рис. 3, 4). Уровни ПХЭ и СЦ с микроядрами в этих подгруппах в среднем в 2.4 и 4.25 раза соответственно достоверно превышали показатели интактного контроля (рис. 3, 4). После проведенной терапии в подгруппах Г₂+П+Ин и Г₂+П+V было отмечено снижение числа паразитов до $5.8\pm 3.89 - 0.6\pm 0.33$ штук соответственно на животное (рис. 5). В подгруппе Г₂+П+Ин концентрации ДК и МДА снизились на 39.5% и 43% соответственно, активность каталазы повысилась в 2.9 раза по сравнению с данными Г₂Ч, а активность СОД не отличалась от уровня интактного контроля. Терапия празиквантелом в сочетании с витаминным комплексом снизила в семенниках инвазированных животных уровни ДК и МДА, повысила активность СОД до показателей подгруппы КИ. Активность каталазы повысилась в 3.6 раза по отношению к данным чистой инвазии, но достоверно была ниже, чем в подгруппе КИ.

При введении животным группы Г₂ витаминного комплекса или его сочетания с индометацином отмечалась тенденция к снижению числа микроядродержащих ПХЭ в 1.8 - 2.1 раза ($P<0.01$) и СЦ с микроядрами ($P>0.05$) по сравнению с чистой инвазией, но оно было выше в 2.3 - 2.1 и в 4.5 - 3.5 раза ($P<0.01$), чем у животных

подгруппы КИ (рис. 3, 4). Число карликовых цепней снизилось до 62.6 ± 30.54 особей на животное при введении витаминного комплекса и до 6.8 ± 3.12 – его сочетания с индометацином (рис. 5). В семенниках животных подгрупп Γ_2+V и $\Gamma_2+Ин+V$ было отмечено снижение ДК и МДА на 21 - 38 % и повышение активностей каталазы, СОД в 2 - 6 раз по сравнению с данными $\Gamma_2Ч$, но все эти показатели достоверно отличались от данных подгруппы КИ.

При проведении терапии у мышей группы Γ_2 празиквантелом в сочетании с индометацином и комплексом витаминов число ПХЭ с микроядрами достоверно не отличалось от данного показателя у интактных животных и в 7 раз ($P < 0.01$) было ниже по сравнению с чистой инвазией (рис. 3). Число СЦ с микроядрами у зараженных мышей, получавших весь комплекс препаратов не отличалось от данных интактного контроля ($P > 0.05$) и было ниже в 4.3 раза ($P < 0.01$) в сравнении с инвазированными и не пролеченными животными (рис. 4). После проведенной терапии на 14 день эксперимента у мышей данной подгруппы паразитов в кишечнике обнаружено не было (рис. 5). В гомогенатах семенников у животных подгруппы $\Gamma_2+П+Ин+V$ ДК было в 2.96 раз, МДА – в 1.67 раза меньше, активность каталазы не отличалась, а активность СОД была выше в 3.8 раза по сравнению с данными интактного контроля ($P < 0.01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

У мышей-самцов линии СВА первой группы (К) введение празиквантела, а также его сочетаний с индометацином, витаминным комплексом или при применении всех выбранных препаратов одновременно не вызывало достоверного увеличения цитогенетических повреждений как в соматических, так и в генеративных тканях животных по сравнению с данными интактного контроля (КИ). Этот факт подтверждает отсутствие генотоксического эффекта у примененных лекарств и их комбинаций. У мышей, которым вводили препараты и их сочетания, не было уста-

новлено нарушения протекания свободно-радикальных процессов в семенниках.

У инвазированных животных, не получавших лечения, на 4 день инвазии был установлен рост числа микроядродержащих ПХЭ, СГ и СЦ по сравнению с интактным контролем, что согласуется с данными, полученными нами ранее [2]. В гомогенатах семенников животных этой подгруппы отмечено нарушение протекания свободнорадикальных процессов, обусловленное увеличением концентраций продуктов перекисного окисления липидов и снижением активности ферментов-антиоксидантов.

У зараженных мышей, получавших терапию на личиночной стадии гименолепидоза только празиквантелом, индометацином, витаминным комплексом или сочетанием антигельминтика с индометацином, отмечалось снижение уровней микроядродержащих ПХЭ, СГ и СЦ раза по сравнению с данными чистой инвазии. Уровни этих клеток с микроядрами превышали аналогичные показатели интактного контроля в среднем в 1.8 - 7 раз. В гомогенатах семенников мышей вышеуказанных подгрупп была отмечена только нормализация активностей СОД при терапии празиквантелом, каталазы – при терапии антигельминтиком с индометацином или комплексом витаминов и обоих ферментов-антиоксидантов при введении комплекса витаминов или его сочетания с индометацином. Назначение празиквантела совместно с индометацином и комплексом витаминов-антиоксидантов на личиночной стадии гименолепидоза оказалось более эффективным способом защиты генома хозяина и стабилизации свободнорадикальных процессов в семенниках по сравнению с данными других применявшихся вариантов терапии. Применение этой комбинации препаратов приводило к снижению уровней микроядродержащих клеток костного мозга и семенников всех исследованных типов, ДК, МДА до показателей интактного контроля и нормализацией активности ключевых ферментов антиоксидантной системы в семенниках хозяина.

У инвазированных животных подгруппы Г₂Ч на 14 день инвазии наблюдалось увеличение количества ПХЭ, и СЦ с микроядрами при проведении сравнения с данными интактного контроля, что соответствовало данным исследований, проведенных нами ранее [2]. В гомогенатах семенников этих животных был отмечен рост концентрации ДК, МДА и снижение активности каталазы и СОД.

Однократное применение празиквантела на имагинальной стадии гименолепидоза не защищает полностью геном клеток хозяина. Это подтверждается сохранением высоких уровней микроядродержащих ПХЭ, СЦ, продуктов перекисного окисления липидов, низкой активностью ферментов антиоксидантов, чем у интактного контроля, и нахождением небольшого числа цестод в тонком кишечнике хозяина.

Комбинированная терапия празиквантелом с индометацином или комплексом витаминов-антиоксидантов, а также введение последних без антигельминтика на имагинальной стадии гименолепидоза более значительно снижает число паразитов в кишечнике, уровни микроядродержащих клеток, ДК, МДА и повышает активность СОД или каталазы в гомогенатах семенников, чем назначение только одного антигельминтика. Однако абсолютные величины большинства микроядродержащих клеток костного мозга и семенников, концентрации ДК, МДА превышали показатели интактного контроля.

В подгруппе животных, получавших полную комбинацию препаратов (празиквантель + индометацин + комплекс витаминов-антиоксидантов) на имагинальной стадии гименолепидоза не было обнаружено цестод, наблюдалась нормализация процессов формирования микроядер как в генеративных, так и в соматических клетках хозяина до показателей интактного контроля. В гомогенатах семенников у животных этой подгруппы концентрации продуктов перекисного окисления липидов были ниже, активность каталазы не отличалась, а активность СОД была даже выше, чем у интактного контроля.

ВЫВОДЫ

1. Гименолепидозная инвазия сопровождается нарушением хода свободнорадикальных процессов в семенниках хозяина, что характеризуется увеличением концентраций продуктов перекисного окисления липидов (ДК, МДА) и снижением активности ферментов антиоксидантов (каталаза, СОД). Нарушение хода свободнорадикальных процессов в гонадах животных при гименолепидозе, по-видимому, является одним из ведущих механизмов повреждения наследственного аппарата клеток хозяина.

2. Применение одного антигельминтика, а также его сочетания с индометацином или с комплексом витаминов на личиночной и имагинальной стадиях гименолепидоза не позволяет полностью защитить геном хозяина и стабилизировать ход свободнорадикальных процессов в гонадах зараженных животных.

3. Лечение экспериментального гименолепидоза на личиночной стадии празиквантелом в сочетании с индометацином и комплексом витаминов-антиоксидантов (А, Е, С и β-каротина) в терапевтических дозах является эффективным способом защиты генома соматических и генеративных клеток хозяина, которое характеризуется снижением количества клеток с микроядрами в костном мозге и семенниках хозяина до уровня интактного контроля и нормализацией протекания свободнорадикальных процессов в мужских гонадах.

4. На имагинальной стадии гименолепидозной инвазии применение празиквантела с индометацином и комплексом витаминов-антиоксидантов полностью ликвидирует цитогенетические повреждения в организме хозяина, а также нарушения свободнорадикальных процессов, вызванные мутагенным и стимулирующим образование свободных радикалов воздействиями метаболитов половозрелых карликовых цепней, а также способствует полной дегельминтизации животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баяндина Д.Г., Ковчур В.Н. Влияние витаминов А, С и группы В на *Hymenolepis nana* у

белых мышей// Мед. паразитология и паразитар. болезни. - 1973. - №2. - С. 156-159.

2. Бекиш О.-Я.Л., Бекиш Вл.Я., Побяржин В.В., Колмогоров В.И. Нарушения в генетическом аппарате соматических и генеративных клеток хозяина, вызванные метаболитами гельминтов// Весці нац. акадэміі навук. Беларусь. - 2001. - № 2. - С. 77-81.

3. Бекиш В.Я., Побяржин В.В. Методика постановки микроядерного теста в семенниках мышей// Фунд. науки и достижения клин. медицины и фармации (Тезисы докл. 58 -ой науч. сессии ВГМУ). - Витебск. - 2003. - С. 4 - 5.

4. Бронштейн А.М., Мельникова Л.И., Фирсова Р.А., Легоньков Ю.А. Анализ результатов клинических испытаний аналогов празиквантеля при кишечных цестодозах и трематодозах. I. Лечение кишечных цестодозов (дифиллоботриоз, тениидозы, гименолепидоз)// Мед. паразитология и паразитар. болезни. - 1993. - №3. - С. 27-28.

5. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов// Лаб. дело. - 1988. - № 2. - С. 60-63.

6. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение гидроперекисей липидов в плазме крови// Лаб. дело. - 1983. - № 3. - С. 33-35.

7. Карташова Л.Д., Прокофьева М.С., Лысаква Л.А., Петрова Т.А. Функциональная активность желудочно-кишечного тракта и интенсивность перекисного окисления липидов эритроцитов при гименолепидозе// Мед. паразитология и паразитар. болезни. -1980. - №3.- С. 32-37.

8. Короток М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы// Лаб. дело. - 1988. - № 1. - С. 16-18.

9. Макарова И.А., Астафьев Б.А. Клинико-иммунологические особенности гименолепидоза// Мед. паразитология и паразитар. болезни. - 1992. - №3. - С. 40-43.

10. Михайлицын Ф.С., Серговская Н.Л., Лебедева М.Н., Астафьев Б.А., Гицу Г.А., Баяндина Д.Г., Уварова Н.А., Лычко Н.А. Технология производства противопаразитарных препаратов. 6. Разработка технологии получения антигельминтика Азинокса (празик-

вантеля) и оценка его токсических и противогельминтных свойств// Мед. паразитология и паразитар. болезни. - 1996. - №4. - С. 36-39.

11. Витамины: Краткое руководство для врачей и студентов медицинских, фармацевтических и биологических специальностей./ Т.С.Морозкина, А.Г.Мойсеенок. - Мн.: ООО «Асар». - 2002. - 112 с.

12. Побяржин В.В., Бекиш О.-Я.Л. Экспериментальная модель воспроизведения гименолепидоза// Современная паразитология: проблемы и перспективы (Труды конф., посвященной 65-летию каф. мед. биол. и общей генетики). - Витебск. -1999. - С. 34-36.

13. Побяржин В.В. Метаболиты Hymenolepis папа как мутагены соматических клеток хозяина// Вопросы экспериментал. биологии и медицины (Сб. научных трудов ВГМУ). - Витебск. - 1999. - С. 73-77.

14. Чевари С, Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах// Лаб. дело. - 1985. -№11.-С. 678-681.

15. Farber J.L. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species// Environ. Health. Perspect. - 1994. - Vol. 102, Suppl. 10. - P. 17-24.

16. Herrera L.A., Valverde M., Ostrosky-Wegman P., Speit G., Castillo E. R. Analysis of DNA damage induced by Praziquantel in V-79 Chinese hamster fibroblasts and human blood cells using the single-cell gel electrophoresis assay// Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis. - 1998. - Vol. 18. - P. 41-47.

17. Montero Regina, Ostrosky Patricia. Genotoxic activity of Praziquantel // Mutation Research. Reviews in Mutation Research. - 1997. - Vol. 387. - P. 123-139.

18. Schmid W. The micronucleus test // Mutat. Res. - 1975. - Vol. 31, №L - P. 9-16.

19. Suzuki Y., Hayashi K., Mashizu M., Shimizu M. Effect of indometacin on the micronucleus test of mice// Mutat. Res. Environ. Mutagenes and Related. Subj., 1988 -Vol. 203. -№5. -P. 388-392.

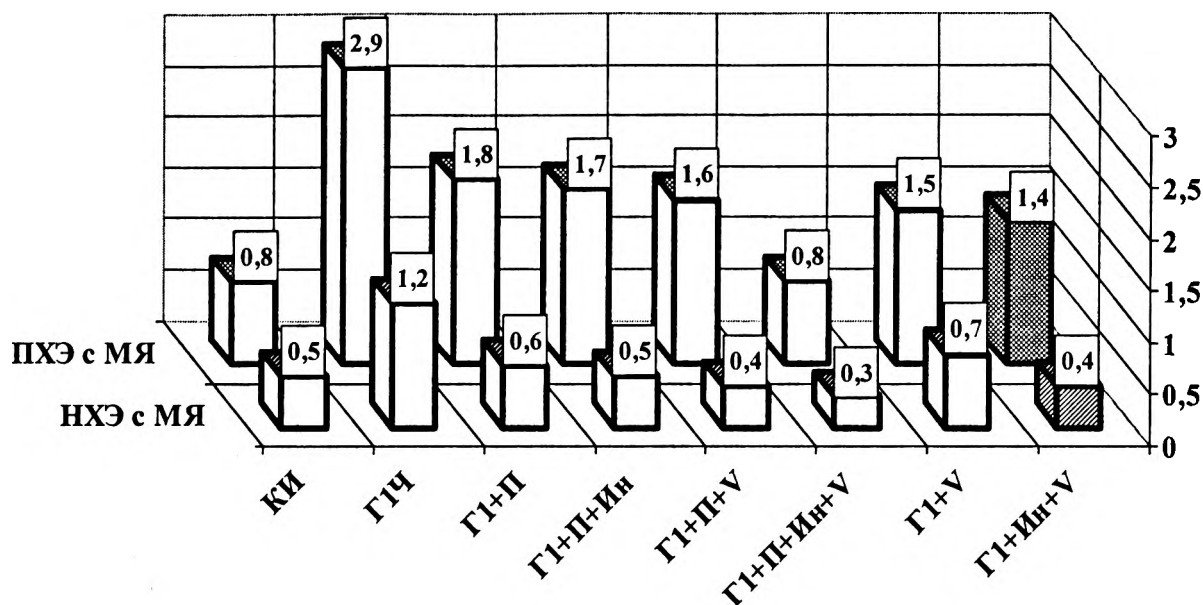


Рис. 1 Количество нормохроматофильных (НХЭ) и полихроматофильных (ПХЭ) эритроцитов с микроядрами (МЯ) в костном мозге мышей-самцов линии СВА при комбинированной терапии экспериментального гинемолепидоза на 6 день инвазии

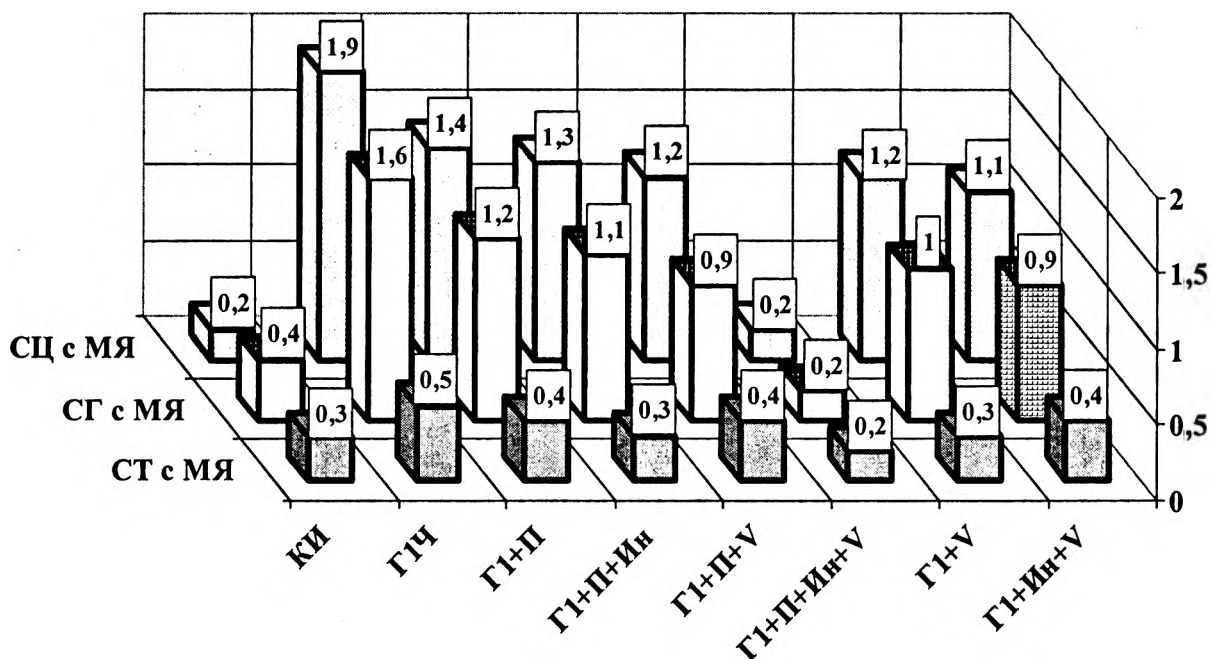


Рис. 2 Количество сперматогониев (СГ), сперматоцитов (СЦ) и сперматид (СТ) с микроядрами (МЯ) в семенниках мышей линии СВА при комбинированной терапии экспериментального гинемолепидоза на 6 день инвазии

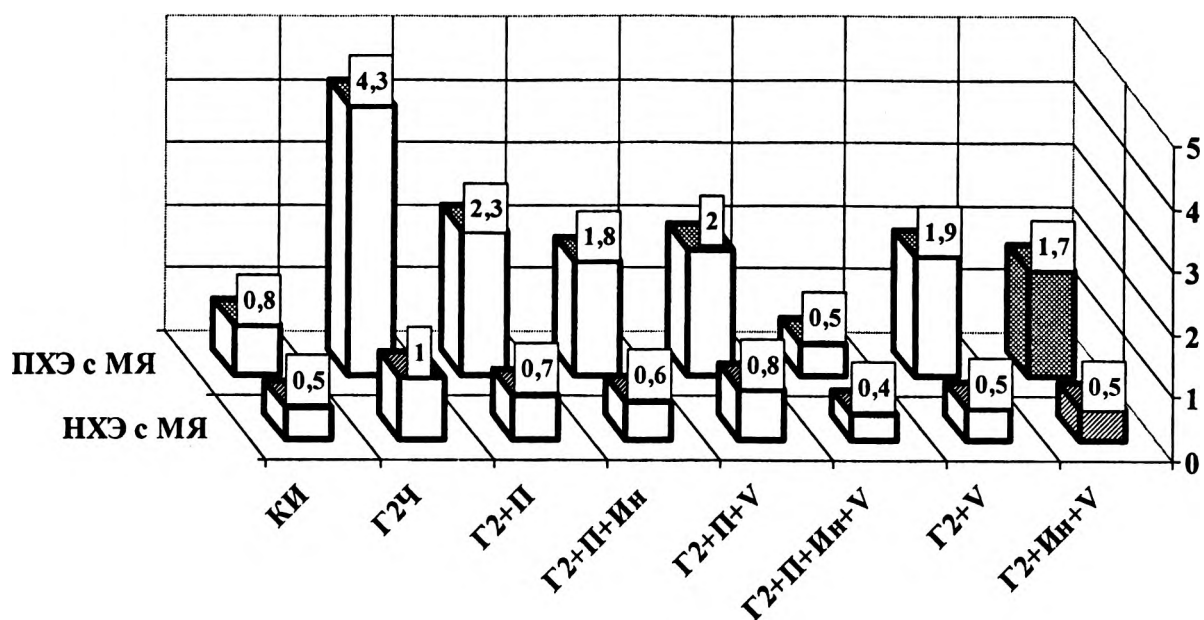


Рис. 3 Количество нормохроматофильных (НХЭ) и полихроматофильных (ПХЭ) эритроцитов с микродрами (МЯ) в костном мозге мышей-самцов линии СВА при комбинированной терапии экспериментального гиненолепидоза на 14 день инвазии

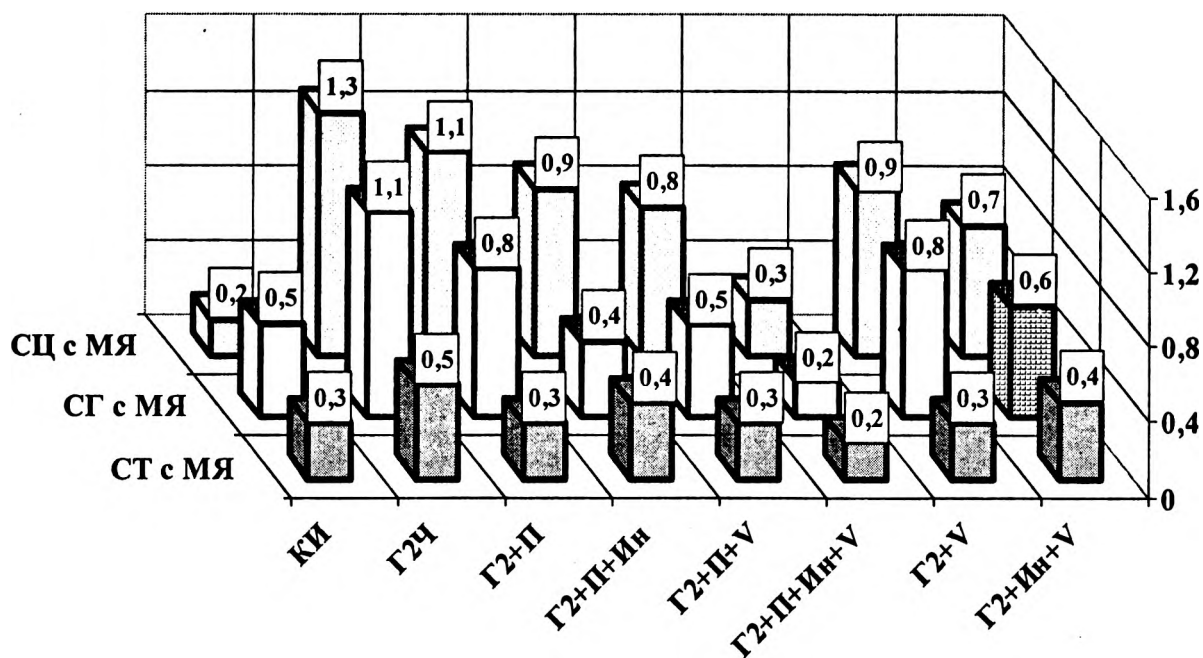


Рис. 4 Количество сперматогониев (СГ), сперматоцитов (СЦ) и сперматид (СТ) в семенниках с микродрами (МЯ) мышей линии СВА при комбинированной терапии экспериментального гиненолепидоза на 14 день инвазии

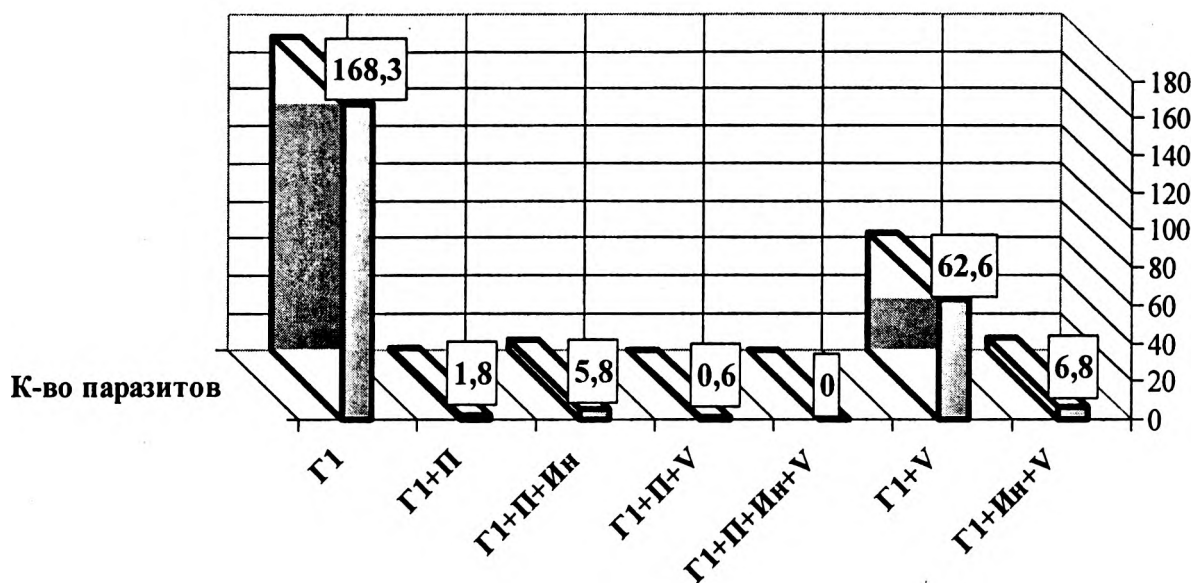


Рис. 5 Количество паразитов *H. nana* var. *muris* в тонком кишечнике мышей-самцов линии СВА при применении комбинированной терапии на 14 день инвазии

SUMMARY

Bekish VI.J., Pabiarzhyn V.V.

THE INFLUENCE OF COMBINED THERAPY OF EXPERIMENTAL HYMENOLEPIDOSIS ON STAY OF HOST GENOME AND FREE RADICALS PROCESS IN TESTICLES

Is shown, that therapy praziquantel with indometacin and complex of vitamins - antioxidants (A, E, C and β -carotin) in therapeutically doses of experimental hymenolepidosis at larvae and imaginal stages of invasion is a effective way to protect the genome of host somatic and germ cells. That is characterized with decrease of cells number with micronucleus in bone marrow, testicles and also is to promote full dehelmintisation, normalization of free-radicals process in host gonads.